
ОКСИД АЗОТА — БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР ВОСПАЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АБАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОСТАТИТА/ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ (ХАП/СХТБ IIIA)

А.В. Шангичев

Кафедра урологии

Ростовский государственный медицинский университет
пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022

Целью исследования явилась оценка продукции NO фагоцитирующими лейкоцитами в крови, секрете простаты и эякуляте больных ХАП/СХТБ IIIA. Исследовали 36 пациентов с установленным диагнозом ХАП/СХТБ IIIA (1 группа). Группу сравнения составили 32 пациента с СХТБ IIIБ (2 группа). Контрольную группу — 17 здоровых мужчин. Во 2-й группе в крови отметили снижение продукции оксида азота (NO) индуцибельной NO синтазой (iNOS) на 26,86% ($p < 0,05$), а в 1-й группе, напротив, наблюдали ее увеличение на 53,26% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В секрете простаты и эякуляте отметили увеличение (iNOS) на 38,9% ($p < 0,05$) и 54,90% ($p < 0,05$) выше соответствующих показателей в контрольной группе. Во 2-й группе активность iNOS в секрете простаты и эякуляте не отличалась от контроля.

Результаты нашего исследования показали, что увеличение продукции NO лейкоцитами в крови, секрете простаты и эякуляте является биохимическим маркером воспалительного поражения простаты при ХАП/СХТБ IIIA.

Ключевые слова: хронический абактериальный простатит, оксид азота, кровь, секрет простаты, эякулят.

Примерно в 5—10% случаев простатит имеет доказанную бактериальную этиологию. Остальные 90% случаев, когда лабораторные методы не обнаруживают бактериальной причины, классифицируются как «хронический небактериальный простатит» [1]. Признание того, что симптомы этого простатита не обязательно указывают на изолированное заболевание простаты, привело к переименованию этого состояния. Оно сейчас обозначается как «синдром хронической тазовой боли» (СХТБ) [2].

В соответствии с классификацией Национального института диабета и заболеваний пищеварительного аппарата и почек (NIDDK) хронический абактериальный простатит/синдром хронической тазовой боли (ХАП/СХТБ) представляет собой простатит категории III. В настоящее время отсутствуют клинически достоверные диагностические критерии по дифференциальной диагностике воспалительного (категория IIIA) и невоспалительного (категория IIIБ) ХАП/СХТБ.

Поэтому изучение роли NO в патогенезе и диагностике ХАП/СХТБ представляет определенный интерес.

NO — важнейший регулятор физиологических процессов, осуществляющий в норме регуляцию внутри- и межклеточных процессов, обеспечивая стабильность гомеостаза организма. Учитывая широкий спектр биологических эффектов NO, таких как регуляция сосудистого тонуса (вазодилатирующий эффект), адгезия и агрегация тромбоцитов, передача межнейронального сигнала, проапоптогенное и бактерицидное действие, а также влияние на сексуальную функцию (регулирует эрекцию), изучение продукции NO при ХАП/СХТБ может оказаться полезным для понимания патогенеза этого заболевания [3].

NO синтезируется главным образом из аминокислоты аргинина при участии фермента NO-синтазы (NOS). На сегодняшний день известно 3 изоформы NO-синтазы: макрофагальная, нейрональная и эндотелиальная. Нейрональная и эндотелиальная (конститутивные) изоформы обеспечивают синтез NO в нормальных условиях, регулируя деятельность нервной и сосудистой систем, а макрофагальная NO-синтаза в норме не активна и стимулируется различными патогенными факторами, т.е. является индуцибельной (iNOS) [4, 5, 6]. Особая роль принадлежит NO в механизмах развития воспаления [7].

Целью исследования явилась оценка продукции NO фагоцитирующими лейкоцитами в крови, секрете простаты и эякуляте.

Материалы и методы. Исследовали 68 пациентов с установленным диагнозом СХТБ, которые были разделены на две группы. 36 больных с СХТБ IIIA составили 1-ю группу; 32 с СХТБ IIIB вошли во 2-ю группу. Возраст больных составил от 18 до 50 лет с длительностью заболевания от 5 до 14 лет. Контрольную группу составили 17 здоровых мужчин.

Диагноз устанавливался на основе клинических данных, анамнеза, пальцевого ректального исследования (ПРИ) железы, выполнялась 4-пробирочная проба Meares—Stamey; для балльной оценки симптомов хронического простатита и определения их влияния на качество жизни пациентов использовали шкалы Национального института здоровья США (NIH-CPSI) и международной системы суммарной оценки заболеваний предстательной железы (I-PSS), цитологическое исследование мочи, исследование мазка из уретры с помощью полимеразной цепной реакции, анализ крови на простатспецифический антиген, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы; по показаниям: уродинамическое обследование, цистоскопию.

Для определения содержания NO фагоцитирующими лейкоцитами в плазме крови, секрете простаты и в эякуляте использовалась реакция Грисса на нитриты, основанная на диазотировании сульфаниловой кислоты (NO — короткоживущая молекула, которая очень быстро превращается в нитриты, определяемые данной реакцией). Суспензию лейкоцитов, выделенных из крови, секрета простаты и эякулята смешивали с субстратом для получения NO (L-α аргинином) в физиологическом растворе и инкубировали при температуре 37 °С в течение 24 часов, после чего к исследуемому материалу добавляли реактив Грисса—Илосвая (н-нафтилэтилендиамин с сульфаниловой кислотой) и через 15 минут после получения розового окрашивания фотометрировали при длине волны 540 нм [8].

Статистический анализ полученных данных проводили с применением двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента с разными дисперсиями в среде «Excel 2003». Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При оценке клинического состояния пациентов интенсивность болевого синдрома у больных с СХТБ IIIA по шкале NIH-CPSI составила $10,84 \pm 1,28$ балла, расстройства акта мочеиспускания — $9,64 \pm 1,15$ балла, а индекс качества жизни — $11,00 \pm 0,91$ балла. Для пациентов с СХТБ IIIB эти показатели имели значения: $10,9 \pm 1,1$; $9,3 \pm 1,0$ и $10,9 \pm 0,99$ соответственно.

По международной шкале IPSS индекс мочевого симптомов для СХТБ IIIA составил $13,44 \pm 3,91$, а для IIIB — $14,1 \pm 3,2$ балла.

Результаты исследования показали, что во 2-й группе, у больных с невоспалительной формой СХТБ, в крови отмечали снижение продукции оксида азота iNOS на 26,86% ($p < 0,05$), а в 1-й группе, напротив, определяли его увеличение на 53,26% ($p < 0,05$) по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе. Таким образом, наблюдалось увеличение в 2,09 раза ($p < 0,05$) продукции NO макрофагальной NOS в крови пациентов 1-й группы относительно 2-й, что характеризовало развитие воспалительного процесса в простате при ХАП/СХТБ IIIA.

Также у больных 1-й группы отметили увеличение активности макрофагальной NO-синтазы в секрете простаты на 38,9% ($p < 0,05$) и в эякуляте на 54,90% ($p < 0,05$) выше соответствующих показателей в контрольной группе. Обращает на себя внимание тот факт, что при невоспалительной форме заболевания, в группе сравнения, активность iNOS в секрете простаты и в эякуляте не отличалась от контрольных показателей (табл. 1).

Таблица 1

Продукция NO iNOS в крови, секрете простаты и спермоплазме больных СХТБ

Группы исследования	Содержание NO [н/М $2 \cdot 10^5$] $\cdot 10^{-3}$		
	кровь	секрет простаты	эякулят
1-я	$26,82,0 \pm 0,62$ ***	$29,02 \pm 1,51$ ***	$31,91 \pm 0,80$ ***
2-я	$12,80 \pm 0,53$ *	$18,71 \pm 0,79$	$18,9 \pm 0,61$
Контроль	$17,50 \pm 0,40$	$20,90 \pm 0,64$	$20,60 \pm 1,0$

Примечание: * — достоверность различий с контрольной группой ($p < 0,05$); ** — достоверность различий изучаемых показателей у больных 1-й и 2-й групп, ($p < 0,05$).

NO является наиболее важным среди активных молекулярных форм кислорода, поскольку образование высокотоксичного пероксинитрита в сопряженной реакции нарушает нормальное течение процесса жизнедеятельности организма. Образование пероксинитрита является связующим звеном между NO и системной генерации активных форм кислорода. Увеличение содержания NO приводит, по-видимому, к накоплению супероксида и увеличению образования пероксинитрита в крови, секрете простаты и эякуляте при ХАП/СХТБ IIIA. Избыток NO при ХАП/СХТБ IIIA, по-видимому, увеличивает проницаемость сосудов и вносит определенный вклад в нарушение градиентности гематостатического и гематотестикулярного барьеров [9].

Однако необходимо отметить, что будучи включенным в механизмы воспаления, NO выполняет как провоспалительную, так и противовоспалительную роль. Это связано с тем, что развитие воспаления детерминировано генерацией NO, синтезируемого при участии iNOS. В то же время NO-синтаза контролирует биосинтез интерлейкинов (ИЛ-4, ИЛ-11, ИЛ-13), которые относятся к ингибиторам воспалительной реакции. В этом смысле NO оказывается «подлинным» регулятором воспаления [10].

Выводы. Результаты нашего исследования показали, что увеличение продукции NO лейкоцитами в крови, секрете простаты и эякуляте является биохимическим маркером воспалительного поражения простаты при ХАП/СХТБ IIIA.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *De la Rosette J.J., Hubregtse M.R., Meuleman E.J. et al.* Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes // *Urology*. — 1993. — 41(4). — P. 301—307.
- [2] *Nickel J.C., Weidner W.* Chronic prostatitis: current concepts and antimicrobial therapy // *Infect Urol.* — 2000. — 13. — P. 22—28.
- [3] *Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Реутов В.Л.* NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // *Вестник РАМН*. — 2000. — № 4. — С. 30—34.
- [4] *Ванин А.Ф.* Оксид азота в биомедицинских исследованиях // *Вестник РАМН*. — 2000. — № 4. — С. 3—5.
- [5] *Гуревич К.Г., Шемановский Н.Л.* Оксид азота: биосинтез, механизмы действия, функции // *Вопросы биол., мед. и фарм. химии*. — 2000. — № 4. — С. 16—21.
- [6] *Малышев И.Ю.* Введение в биохимию оксида азота. Роль оксида азота в регуляции основных систем организма // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 1997. — № 1. — С. 49—55.
- [7] *Сомова Л.М., Плеханова Н.Г.* Оксид азота как медиатор воспаления // *Вестник ДВО РАН*. — 2006. — № 2. — С. 77—80.
- [8] *Шебзухов Ю.В., Вайсбурд М.Ю., Артюшкин К.В., Мысякин Е.Б.* Синтез окиси азота перитонеальными макрофагами мыши под действием С-реактивного протеина // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. — 1998. — Т. 125. — № 1. — С. 48—50.
- [9] *Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б.* Окислительный стресс. — 2001. — С. 343.
- [10] *Сомова Л.М., Плеханова Н.Г.* Оксид азота как медиатор воспаления // *Вестник ДВО РАН*. — 2006. — № 2. — С. 77—80.

AN OXIDE OF NITROGEN (NO) IS A BIOCHEMICAL INFLAMMATION MARKER OF CHRONIC ABACTERIAL PROSTATITIS/SYNDROME OF CHRONIC PELVIC PAIN (CAP/CPPS IIIA)

A.V. Shangichev

Department of Urology
Rostov State Medical University
Nahichevanskii str., 29, Rostov on Don, Russia, 344022

A research purpose was an estimation of NO products by phagocytizing leucocytes in blood, prostate secretion and ejaculate of patients of CAP/CPPS IIIA. 36 patients with the set diagnosis of CAP/CPPS IIIA (1 group) were tested and examined. Group of comparison made up CPPS IIIB (2 group). A control group is 17 healthy men. In group 2 the decline of nitrogen oxide of inducible NO synthase (iNOS) production on 26,86% ($p < 0,05$) in blood were noticed, otherwise in Group 1 the increase on 53,26% ($p < 0,05$) if compared to the control was noticed. In secretion of prostate and ejaculate an increase (iNOS) on 38,9% ($p < 0,05$) and 54,90% ($p < 0,05$) higher similar indexes in a the control group was marked. In group 2 the iNOS activity in prostate secretion and ejaculate did not differ from the control.

The results of our research showed that increase of NO products by leucocytes in blood, secretion of prostate and ejaculate are the biochemical inflammatory defeat marker of prostate at CAP/CPPS IIIA.

Key words: chronic abacterial prostatitis, chronic pelvic pain syndrome, blood, prostate secretion, ejaculate.